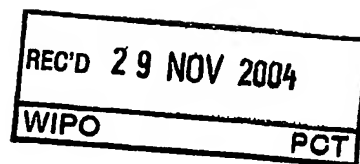




MINISTERIO
DE INDUSTRIA, TURISMO
Y COMERCIO



Oficina Española
de Patentes y Marcas

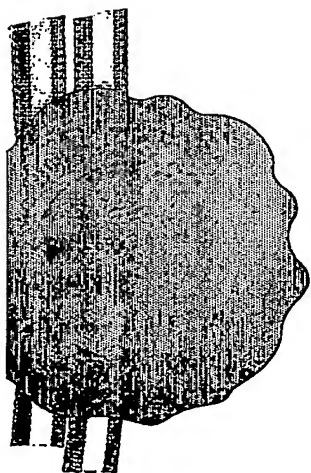
BEST AVAILABLE COPY

IB/04/3652

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200302643, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 13 de Noviembre de 2003.

Madrid, 16 de Noviembre de 2004



El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.

C.6'

CARLOS GARCIA NEGRETE

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGIA



INSTANCIA DE SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD

P200302643

03 NOV 13 - 9:22

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN CÓDIGO
MADRID 28

(1) MODALIDAD

☒ PATENTE DE INVENCION

☐ MOD.

(2) TIPO DE SOLICITUD

- ☐ ADICIÓN A LA PATENTE
☐ SOLICITUD DIVISIONAL
☐ CAMBIO DE MODALIDAD
☐ TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA
☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXPED. PRINCIPAL O DE ORIGEN:
MODALIDAD

NUMERO SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

(5) SOLICITANTE(S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO PAÍS

DNI/CIF

CNAE PYME

QUIMICA SINTETICA, S. A.

ESPAÑOLA

ES

A28008167

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE

DOMICILIO C. de l'Acer, 24

LOCALIDAD BARCELONA

PROVINCIA BARCELONA

PAIS RESIDENCIA ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

TELEFONO

FAX

CORREO ELECTRONICO

CÓDIGO POSTAL 08004

CÓDIGO PAÍS ES

CÓDIGO NACION ES

(7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CODIGO PAÍS

COSME GOMEZ

ANTONIO

ESPAÑOLA

ES

VILLASANTE PRIETO

JAVIER

ESPAÑOLA

ES

PALOMO NICOLAU

FRANCISCO

ESPAÑOLA

ES

(8)

☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☒ INVENC. LABORAL

☐ CONTRATO

☐ SUCESIÓN

(9) TÍTULO DE LA INVENCION

FORMA CRISTALINA DE GATIFLOXACINO.

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☐ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAIS DE ORIGEN

CÓDIGO PAÍS

NUMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES

(15) AGENTE/REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLÉNSE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)
Ponti Sales, Adelaida, 388/3, Consell de Cent, 322, Barcelona, Barcelona, 08007, España

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCIÓN. Nº DE PÁGINAS: 11

☒ Nº DE REMINDICACIONES: 5

☒ DIBUJOS. Nº DE PÁGINAS: 3

☐ LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PÁGINAS: 0

☒ RESUMEN

☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN

☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASAS DE SOLICITUD

☐ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN

☒ OTROS: DECL. INV. Y SOP. MAGNET.

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

Adelaida Ponti Sales

Colegiado Nº 320

(VER COMUNICACIÓN)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN DE PAGO DE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

informacion@oeptm.es

www.oeptm.es

C/ PANAMÁ, 1 * 28071 MADRID

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



(12)

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

P200302643

(21) NÚMERO DE SOLICITUD

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN

(62) PATENTE DE LA QUE ES
DIVISORIA

(31) NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

(32) FECHA

(33) PAÍS

(71) SOLICITANTE (S)

QUIMICA SINTETICA, S. A.

DOMICLIO C. de l'Acer, 24
BARCELONA, BARCELONA, 08004, ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

(72) INVENTOR (ES)

ANTONIO COSME GOMEZ, JAVIER VILLASANTE PRIETO, FRANCISCO PALOMO NICOLAU

(51) Int. Cl.

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

(54) TÍTULO DE LA INVENCION

FORMA CRISTALINA DE GATIFLOXACINO.

(57) RESUMEN

FORMA CRISTALINA DE GATIFLOXACINO

La presente invención se refiere a una forma cristalina de gatifloxacin obtenible por un procedimiento que comprende la recristalización del gatifloxacin crudo en metanol y que se estabiliza con un contenido en agua comprendido entre el 2,5 y el 4,5 % en peso, a un procedimiento para obtenerla y a su uso como principio activo en la preparación de formulaciones farmacéuticas.

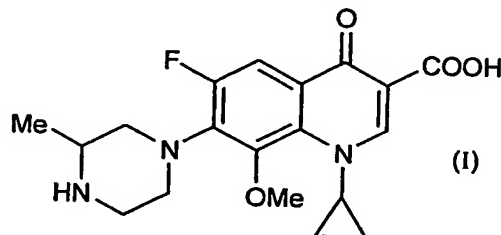
FORMA CRISTALINA DE GATIFLOXACINO

Campo de la técnica

5 La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina del principio activo farmacéutico gatifloxacino.

Estado de la técnica anterior

10 Gatifloxacino es la denominación común internacional del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-(3-metil-1-piperazinil)-4-oxo-3-quinolin-carboxílico de fórmula (I), de aplicación en medicina y conocido por su actividad antibiótica:



20 En la solicitud de patente europea EP-A-230295 se describe la obtención de gatifloxacino y se aísla como hemihidrato ($1/2 \text{ H}_2\text{O}$), que corresponde a un 2,34 % en peso de agua calculado.

25 En la solicitud de patente europea EP-A-805156 se describe una forma cristalina sesquihidratada ($3/2 \text{ H}_2\text{O}$), que corresponde a un 6,72 % en peso de agua calculado.

Ambas formas cristalinas tienen tendencia a absorber agua y formar polimorfos con un mayor contenido en agua de hidratación.

30 En la solicitud de patente WO-A-0222126 se describe el gatifloxacino pentahidrato ($5 \text{ H}_2\text{O}$), correspondiente a un 19,3 % en peso de agua calculado.

35 Existe pues la necesidad de disponer de otra forma cristalina hidratada de gatifloxacino que se estabilice presentando un contenido en agua más reducido.

Los autores de la presente invención han descubierto una nueva forma cristalina de gatifloxacino, a la que han denominado forma I, que se estabiliza con un contenido en agua comprendido entre el 2,5 y el 4,5 % en peso al encontrarse en contacto con la atmósfera a temperatura ambiente y con una humedad relativa comprendida entre el 20 y el 70 %.

Objeto de la invención

El objeto de la presente invención es una nueva forma cristalina de gatifloxacino y que es obtenible mediante un determinado procedimiento.

También es objeto de la presente invención el procedimiento para la obtención de la nueva forma cristalina de gatifloxacino.

También forma parte del objeto de la presente invención el uso de la nueva forma cristalina del gatifloxacino para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades infecciosas de origen bacteriano.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el difractograma de rayos X en polvo de la nueva forma cristalina del gatifloxacino.

La Figura 2 muestra el difractograma de rayos X en polvo del gatifloxacino hemihidrato extraído de la patente norteamericana US5880283. En dicha patente se incluye solamente el difractograma de rayos X, sin el listado correspondiente de los picos presentes a los diferentes ángulos 2θ .

La Figura 3 muestra el espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C de la nueva forma cristalina del gatifloxacino.

Descripción detallada de la invención

Los autores de la presente invención han descubierto una forma cristalina de gatifloxacino, a la que han denominado forma I, que es obtenible mediante un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

- se disuelve el gatifloxacino crudo en metanol mediante calentamiento a la temperatura de reflujo, empleando entre 50 y 65 volúmenes de metanol por cada unidad de peso de gatifloxacino crudo,
- se enfría a una temperatura comprendida entre los 15° C y los 25° C en un período de tiempo no superior a 1,5 horas,
- durante el proceso de enfriamiento se siembra con gatifloxacino forma I,
- a continuación se enfría a una temperatura comprendida entre 0° C y 5° C y se mantiene a esta temperatura durante al menos 1 hora,
- se separa el producto sólido por filtración, y
- se seca el producto sólido en una estufa bajo vacío hasta peso constante.

El gatifloxacino crudo que se emplea como producto de partida puede prepararse según se describe en el Ejemplo preparativo que se expone más adelante en esta descripción, o bien según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 de la solicitud de patente europea EP-A-230295.

La disolución de gatifloxacino crudo en metanol a reflujo se prepara empleando entre aproximadamente 50 y 70 volúmenes de metanol por cada unidad de peso de gatifloxacino crudo.

Una vez se ha disuelto el gatifloxacino crudo a la temperatura de reflujo del metanol, se enfría la disolución hasta una temperatura comprendida entre los 15° C y los 25° C, que sería lo que podríamos denominar temperatura ambiente. Para obtener la nueva forma

cristalina de gatifloxacino es necesario que dicho enfriamiento se lleve a cabo en un período de tiempo no superior a las 1,5 horas.

5 Durante este período de enfriamiento hasta temperatura ambiente se realizan siembras con gatifloxacino forma I hasta obtener una suspensión que contiene un abundante precipitado.

10 El gatifloxacino forma I que se emplea para la siembra la primera vez se obtiene mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo preparativo que se expone más adelante en esta descripción. En ulteriores ocasiones, se puede emplear también el gatifloxacino obtenido en el Ejemplo 1 de esta descripción.

15 El enfriamiento de la suspensión a una temperatura comprendida entre 0 y 5° C se lleva a cabo mediante refrigeración con agua fría y se mantiene aproximadamente una hora a dicha temperatura.

El sólido obtenido se separa por filtración y se lava con metanol frío.

20 El sólido húmedo se seca en una estufa a aproximadamente 40° C bajo vacío hasta peso constante.

25 La nueva forma cristalina de gatifloxacino, obtenible mediante este procedimiento, tiene un contenido inicial en agua comprendido entre el 0,8 y el 1,6 % y se estabiliza con un contenido de agua comprendido entre el 2,5 y el 4,5 % en peso, al encontrarse en contacto con la atmósfera a temperatura ambiente y con una humedad relativa comprendida entre el 20 y el 70 %, y se mantiene estable como mínimo durante 2 meses en dichas condiciones.

30 Generalmente, la nueva forma cristalina de gatifloxacino se estabiliza en un período de tiempo aproximadamente igual a tres días, pero podría tardar más en alcanzar dicho grado de hidratación si el grado de humedad relativa fuese inferior al 20 %.

La forma cristalina de gatifloxacino, objeto de la invención, se caracteriza por su difractograma de rayos X en polvo (Figura 1), el espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C (Figura 3) y análisis del contenido en agua por el método de Karl-Fischer.

El difractograma de rayos X del hemihidrato (Figura 2) se ha obtenido de la patente norteamericana US5880283, en la que se comparan los difractogramas del gatifloxacino hemihidrato (sustancia comparativa) con los del gatifloxacino sesquihidrato.

El gatifloxacino forma I presenta un difractograma de rayos X que muestra picos a los ángulos $2\theta: 16,5 \pm 0,2$ y $17,8 \pm 0,2$, que no presenta el difractograma de rayos X del gatifloxacino hemihidrato.

A su vez, el gatifloxacino hemihidrato presenta un difractograma de rayos X que muestra picos a los ángulos $2\theta: 13,9 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$, $20,3 \pm 0,2$, $22,5 \pm 0,2$, y $24,2 \pm 0,2$, que no presenta el difractograma de rayos X del gatifloxacino forma I, objeto de la invención.

Para el registro de los difractogramas de rayos X en polvo se ha utilizado un difractómetro automático para polvo cristalino X'Pert de PHILIPS provisto de un tubo de Cu y un monocromador secundario de grafito con las siguientes características técnicas:

- longitud de onda $K\alpha$ Cu: 1.5419 \AA ;
- rendija de recepción: 0.1 mm ;
- soler: $0,04$ radianes;
- rendija de dispersión y rendija de divergencia: 1°

El tubo ha funcionado a 40 kV y 50 mA . Se ha barrido de forma continua el intervalo de 2θ entre 5 y 40° con paso de $0,03^\circ$ y tiempo de 1 segundo por paso.

El espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C (Figura 3) se ha registrado sobre una muestra sólida del gatifloxacino forma I.

También es objeto de la invención el procedimiento de obtención de la nueva forma cristalina de gatifloxacino que comprende las siguientes etapas:

- 5 - se disuelve el gatifloxacino crudo en metanol mediante calentamiento a la temperatura de reflujo,
- se enfría a una temperatura comprendida entre los 15° C y los 25° C en un periodo de tiempo no superior a las 1,5 horas, y
- se siembra con gatifloxacino forma I.

10 La disolución de gatifloxacino crudo en metanol a reflujo se prepara preferiblemente empleando entre 50 y 70 volúmenes de metanol por cada unidad de peso de gatifloxacino crudo.

15 Una vez se ha disuelto el gatifloxacino crudo a la temperatura de reflujo del metanol, se enfría la disolución hasta una temperatura ambiente, preferiblemente hasta una temperatura comprendida entre los 15 y los 25° C. Para obtener la nueva forma cristalina de gatifloxacino es necesario que dicho enfriamiento se lleve a cabo en un

20 periodo de tiempo no superior a las 1,5 horas.

Durante este período de enfriamiento hasta temperatura ambiente se realizan siembras con gatifloxacino forma I hasta obtener una suspensión que contiene un abundante precipitado.

25 El gatifloxacino forma I que se emplea para la siembra la primera vez, se obtiene mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo preparativo que se expone más adelante en esta descripción. En ulteriores ocasiones, se puede emplear también el gatifloxacino forma

30 I obtenido en el Ejemplo 1 de esta descripción.

El procedimiento de obtención de la nueva forma cristalina de gatifloxacino comprende además las siguientes etapas:

- se enfría la suspensión a una temperatura comprendida entre 0° C y 5° C y se mantiene a dicha temperatura durante al menos 1 hora,
- se filtra el producto sólido, y
- 5 - se seca el producto en una estufa hasta peso constante.

El enfriamiento de la suspensión a una temperatura comprendida entre 0° C y 5° C se lleva a cabo mediante refrigeración con agua fría y se mantiene a dicha temperatura durante al menos 1 hora.

El sólido obtenido se separa por filtración y se lava con metanol frío.

El sólido húmedo se seca en una estufa, preferiblemente a 40° C bajo vacío, hasta peso constante.

15 La nueva forma cristalina de gatifloxacino, obtenible mediante este procedimiento, tiene un contenido inicial en agua comprendido entre el 0,8 y el 1,6 %, y al encontrarse en contacto con la atmósfera a temperatura ambiente y con una humedad relativa comprendida entre el 20 y el 70 %, se estabiliza con un contenido de agua comprendido entre el 2,5 y el 4,5 % en peso.

20 Sorprendentemente, se ha encontrado que la nueva forma cristalina de gatifloxacino que contiene entre el 2,5 y el 4,5 % de agua en peso, se mantiene estable en su contenido en agua durante un tiempo mínimo de 2 meses, incluso a temperatura ambiente y con una humedad relativa comprendida entre el 20 y el 70 %, y presenta unas excelentes propiedades de desintegración y de velocidad de disolución, por lo que es muy adecuado para su uso como
25 ingrediente activo en formulaciones farmacéuticas, preferiblemente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades infecciosas de origen bacteriano.
30

35 El ejemplo que sigue a continuación se expone a efectos de proporcionar al experto en la materia una

explicación detallada de una realización concreta del procedimiento de obtención para obtener el compuesto de la invención.

5 Ejemplo preparativo.- Obtención de gatifloxacino forma I para siembra

En un matraz se cargan 10 g (0,0339 moles, 1 equivalente) del ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico (n° CAS: 112811-72-0), se añaden 30 mL de acetonitrilo (3 volúmenes) y se calienta a una temperatura de 76-80° C. Una vez alcanzado reflujo se adicionan, manteniendo la temperatura, con un embudo de adición compensada, 3,28 g (0,0203 moles, 0,6 equivalentes) de hexametildisilazano (HMDS). Finalizada la adición, se mantiene la reacción con agitación durante 1 hora a la temperatura de 76-80° C.

Transcurrido ese período se enfría la mezcla de reacción a una temperatura comprendida entre 0 y 15° C y se adicionan 5,78 g (0.0407 moles, 1,2 equivalentes) de trifluoruro de boro etileterato manteniendo la temperatura por debajo de 15° C. Una vez terminada la adición, se deja que la temperatura aumente hasta 15-25° C y se mantiene en esas condiciones aproximadamente unas 2 horas.

A continuación se ajusta el pH de la mezcla a un valor aproximado de 9 con trietilamina (aproximadamente 2 mL). Sobre la suspensión resultante se adiciona una disolución de 10,19 g (0,1017 moles, 3 equivalentes) de 2-metilpiperazina en 28 mL de acetonitrilo manteniendo la temperatura entre 15 y 25° C. La disolución ámbar resultante se mantiene con agitación en esas condiciones aproximadamente unas 3 horas.

Una vez completada la reacción, se destila a presión reducida hasta obtener una pasta agitable. En este punto se adicionan 50 mL de metanol, se lleva la suspensión resultante a una temperatura de 63-67° C y se mantiene en

esas condiciones aproximadamente unas 5 horas. Completada la reacción se enfría la mezcla a una temperatura de 25-35° C sobre baño de agua y, a continuación, a una temperatura de 0-5° C sobre baño de agua/hielo durante 1 hora más. El precipitado resultante se filtra, se lava con metanol frío (2 x 10 mL) y se seca a 40° C en la estufa de vacío hasta peso constante. Se obtienen 10,70 g de gatifloxacino crudo, que tiene un contenido en agua del 2,95 % en peso. El rendimiento del proceso es del 81,8 %.

El producto crudo obtenido se utiliza para la siembra en el Ejemplo 1.

El producto crudo se cristaliza en metanol disolviendo 20 g de gatifloxacino crudo en 1 l de metanol (50 volúmenes) a una temperatura de 63-67° C. Una vez disuelto todo el producto se pone a enfriar a una temperatura de 30-40° C y, a continuación, a una temperatura de 0-5° C sobre baño de agua/hielo, manteniéndose en esas condiciones durante 1 hora. La suspensión resultante se filtra y el sólido retenido se lava con 20 mL (1 volumen) de metanol frío. El sólido obtenido se seca a 40° C en la estufa de vacío obteniéndose 18,65 g de gatifloxacino con un contenido en agua del 2,36 % en peso.

El producto obtenido se utiliza como gatifloxacino crudo (producto de partida).

Ejemplo 1.- Obtención de gatifloxacino forma I

Sobre 39,23 g de gatifloxacino crudo, obtenido en el Ejemplo preparativo, se añaden 2 l de alcohol metílico y la suspensión se calienta a la temperatura de reflujo. Una vez alcanzado el régimen de reflujo, se adiciona alcohol metílico hasta la disolución total del producto. El volumen total de alcohol metílico empleado es de 2,69 l. Una vez disuelto el producto, la disolución se enfría a temperatura ambiente en una hora, realizando siembras con gatifloxacino

forma I (obtenido en el Ejemplo preparativo) hasta que la cantidad que se emplea en la siembra sea despreciable frente a la cantidad de producto cristalizado. A continuación, se enfría la suspensión resultante a una temperatura comprendida entre 0 y 5° C sobre un baño de agua/hielo, y se mantiene en ese intervalo de temperatura durante 1 hora. Transcurrido el período de enfriamiento se aísla el sólido por filtración y se lava con alcohol metílico frío (2 x 40 mL). El producto obtenido se seca en una estufa de vacío a 40° C hasta peso constante.

Se obtienen 31,25 g de un sólido blanco que presenta un contenido en agua en el momento de sacar del desecador del 1,5 % en peso. El rendimiento es del 80,8 %.

El producto así obtenido se mantiene a temperatura ambiente en contacto con la atmósfera y a los tres días tiene un contenido en agua del 3,22 % en peso, que se mantiene estable como mínimo 2 meses a temperatura ambiente y con una humedad relativa comprendida entre el 20 y el 70 %.

En la tabla 1 se presentan los valores del contenido de agua del gatifloxacino forma I obtenidos durante el ensayo de estabilidad:

Tabla 1

Tiempo	0	3 horas	6 horas	3 días	13 días	17 días	68 días
% de agua en peso	1,5	2,2	2,3	3,2	2,9	3,0	3,3

El difractograma de rayos X en polvo registrado sobre la muestra de gatifloxacino forma I se mantiene substancialmente inalterado durante todo este período de tiempo.

REIVINDICACIONES

1.- Una forma cristalina de gatifloxacino obtenible mediante un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

- 5 - se disuelve el gatifloxacino crudo en metanol mediante calentamiento a la temperatura de reflujo, empleando entre 50 y 70 volúmenes de metanol por cada unidad de peso de gatifloxacino crudo,
- 10 - se enfría a una temperatura comprendida entre los 15° C y los 25° C en un período de tiempo no superior a 1,5 horas,
- 15 - durante el proceso de enfriamiento se siembra con gatifloxacino forma I,
- 15 - a continuación se enfría a una temperatura comprendida entre 0° C y 5° C y se mantiene a esta temperatura durante al menos 1 hora,
- 15 - se separa el producto sólido por filtración, y
- 15 - se seca el producto sólido en una estufa bajo vacío hasta peso constante.

20 2.-. Un procedimiento para la obtención de una forma cristalina de gatifloxacino que comprende las siguientes etapas:

- 20 - se disuelve el gatifloxacino crudo en metanol mediante calentamiento a la temperatura de reflujo,
- 25 - se enfría a una temperatura comprendida entre los 15° C y los 25° C en un período de tiempo no superior a las 1,5 horas, y
- 25 - se siembra con gatifloxacino forma I.

30 3.- Un procedimiento según la reivindicación 2 caracterizado porque el gatifloxacino crudo se disuelve en metanol empleando entre 50 y 70 volúmenes de metanol por cada unidad de peso de gatifloxacino crudo.

35 4.- Un procedimiento según las reivindicaciones 2 y 3 caracterizado porque comprende además las siguientes etapas:

- se enfría la suspensión a una temperatura comprendida entre 0° C y 5° C y se mantiene a dicha temperatura durante al menos 1 hora,
- se filtra el producto sólido, y
- 5 - se seca el producto en una estufa hasta peso constante.

5.- El uso de la forma de gatifloxacino según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades infecciosas de origen bacteriano.

10

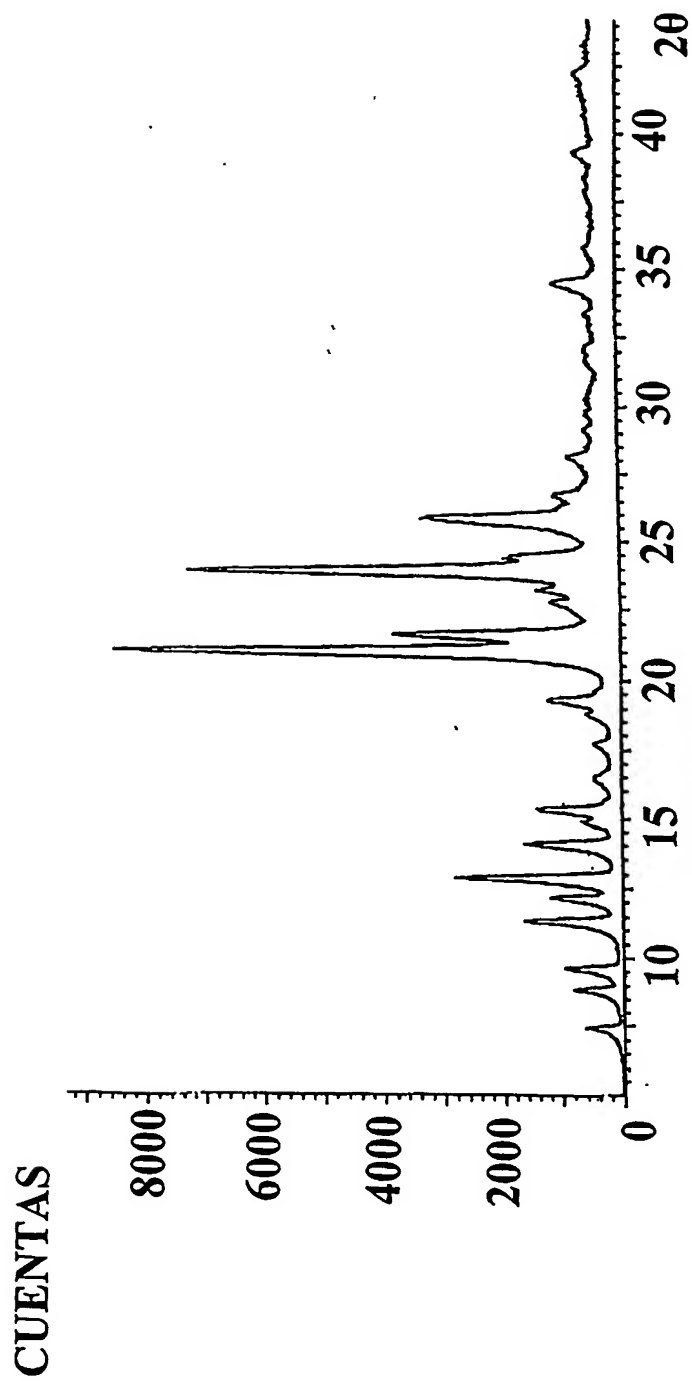
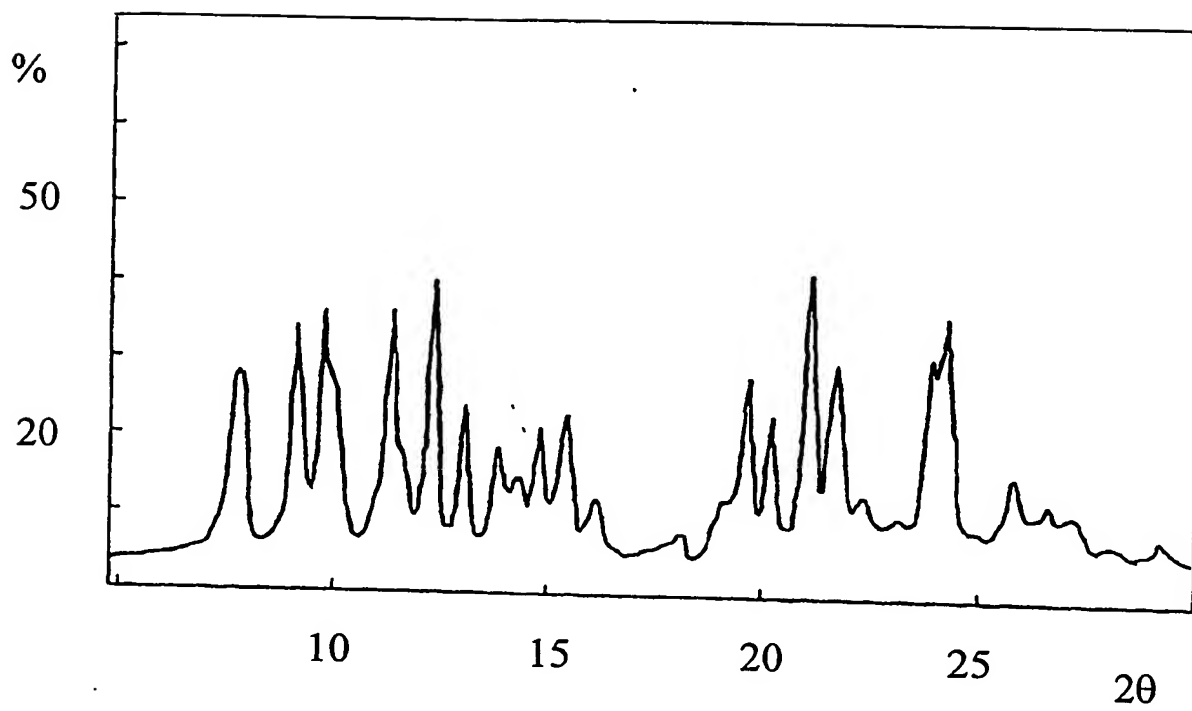


FIGURA 1

44390 2003 11 03

**FIGURA 2**

173,122	
169,929	
155,100	
152,863	
148,586	
145,429	
135,588	
131,851	
126,829	
124,870	
113,333	
105,895	
62,286	
54,238	
50,808	
47,911	
41,389	
15,740	
10,284	
5,556	

14

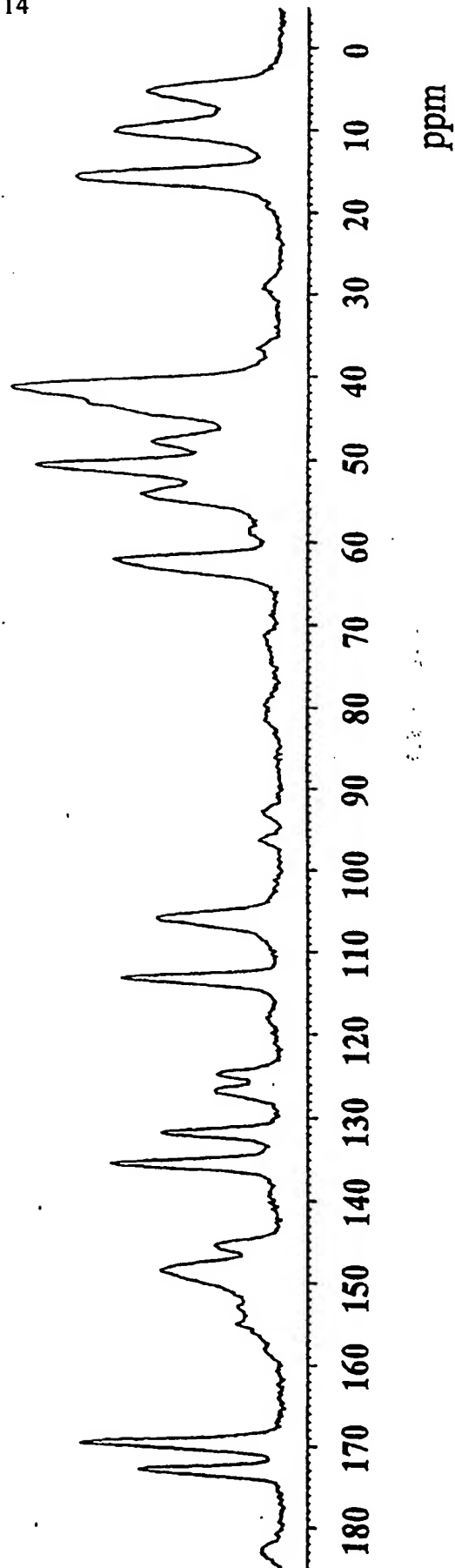


FIGURA 3

13C NMR spectrum

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.